

A bírálóbizottság értékelése

Az utóbbi évtizedben a rák-terápiában széles körben sikeresen alkalmazott platina-komplexek toxikussága miatt számos más fémkomplex kifejlesztésére és alkalmazására is intenzív kutatások irányultak. Enyedy Éva Anna ezen a biológiai szempontból is fontos kutatási területen végzett kutatásának eredményeit foglalta össze MTA doktori értekezésében.

Enyedy Éva Anna kutatásainak elsődleges célja a már ismert és többnyire *in vivo* kísérletek eredményei szerint is citotoxikus vegyületek oldatkémiai és farmakokinetikai jellemzése. Ezek ismerete elengedhetetlen, mert a bonyolult egyensúlyi folyamatokban képződő készítmények az élő szervezetben is számos átalakuláson mehetnek át.

Az Enyedy Éva Anna értekezésében összefoglalt legfontosabb eredmények a következők:

Megállapította, hogy két, már a klinikai vizsgálat fázisában levő ruténium(III)komplex (KP1019 és KP1339) másodlagos kölcsönhatások révén gyorsan és közepes erősséggel kötődik az albuminhoz. Mindkét komplex verseng a bilirubinnal az albuminhoz való kötődésben, amely magyarázatot ad arra, hogy a hiberbilirubinémiában szenvedő betegek kezelésében kevésbé hatékonyak ezek a készítmények.

A félszendvics típusú fémorganikus komplexek vizsgálata során kimutatta, hogy a $\text{Ru}(\eta^6\text{-arén})$ komplexek képződése lassabb az analóg szerkezetű $\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)$ -komplexekéhez képest. Meghatározta különböző O-és N-donor ligandumokkal a komplexképződés sebességét és a komplexek stabilitási sorrendjét. Megállapította, hogy a fenti ródiom- és ruténiumkomplexek a humán szérum albumin fehérjéhez ligandumtól függően eltérő módon kötődnek, függően a fémkomplex-fehérje aránytól.

Korrelációt állapított meg a monokomplexek stabilitása és a fémorganikus triakva kationok hidrolízisre való hajlama, valamint a $\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)$ komplexek stabilitási állandója és a kloridion-affinitása, valamint a krisztallográfiai paraméterek és a kloridion-affinitás között.

A gallium(III) 8-oxinnal és maltollal képzett komplexeinek vizsgálata során megállapította, hogy a maltollal képzett komplex disszociációja jóval kisebb mértékű, így az endogén ligandumokkal való cserefolyamatok valószínűsége is jóval kisebb. Utóbbi komplex a szérum albuminhoz kötődve a kiindulási formájában szállítódik a vérben, ami késlelteti a keringésből való kiürülését és felveti a komplex transzferrin-független sejtes felvételének lehetőségét.

Számos, különböző szerkezetű és koordinációs módú tioszemikarbazon fémionokkal alkotott komplexének stabilitási szorzataiból, szerkezeti és elektrokémiai paramétereiből adatbázist hozott létre. Felismerte, hogy a tioszemikarbazonok vízzoldhatósága, lipofilitása és oldatbeli stabilitása a szubsztituensek és a kalkogénatom változtatásával jelentős mértékben finomhangolható, valamint új, alapvető fontosságú összefüggéseket állapított meg a tioszemikarbazonok fémkomplexeinek stabilitási állandói és citotoxicitása között.

Rákellenes nemfémes vegyületek (epidermális növekedési faktor receptor gátlók, kumarin- és folsav-származékok) humán szérum albuminnal való kölcsönhatásának vizsgálata, a proton komplexek disszociációs állandóinak és jellemző kötési állandóinak meghatározása alapján megállapította, hogy a fehérje-ligandum kölcsönhatások jellemzésére alkalmas állandók meghatározása megbízhatóan elvégezhető numerikus eljárások segítségével, a 7-kumarin-származékok viszonylag erősen, míg a folsav-származékok és az EGFR inhibitorok közepes erősséggel kötődnek az albuminhoz.

Enyedy Éva Anna biokoordinációs kémia területén tett felfedezései elengedhetetlenek a gyógyszerfejlesztés során a szerkezet-biológiai hatás összefüggések vizsgálatához. Eredményei érdemi hozzájárulást jelentenek a tágabb értelemben vett koordinációs kémiai ismeretek további bővítéséhez. A bizottság a jelölt téziseit módosítás nélkül elfogadta.